



## CAPÍTULO 1

# Enfermedad renal y patología cardiovascular. Bases fisiopatológicas de la asociación

J. Díez

La asociación de la enfermedad renal con la enfermedad cardiovascular constituye una realidad fisiopatológica de reconocimiento creciente. En efecto, mientras que la hipertensión arterial (HTA) y la aterosclerosis son causas cada vez más frecuentes de nefropatía, el deterioro crónico de la función renal genera un estado vasculopático que facilita el desarrollo de lesiones del sistema cardiovascular (Figura 2). En términos epidemiológicos, el resultado final de todo ello es doble: por un lado, el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal es elevado en los sujetos con una enfermedad vascular; por otro lado, el riesgo de presentar eventos cardiovasculares es también elevado en los sujetos con una nefropatía crónica.

Todo ello influye obligadamente, y cada vez más, sobre la realidad clínica a la que se enfrenta cotidianamente el nefrólogo, de ahí que tanto su formación, como la organización de su quehacer asistencial deban adaptarse a esta nueva realidad de la llamada medicina renal-vascular.

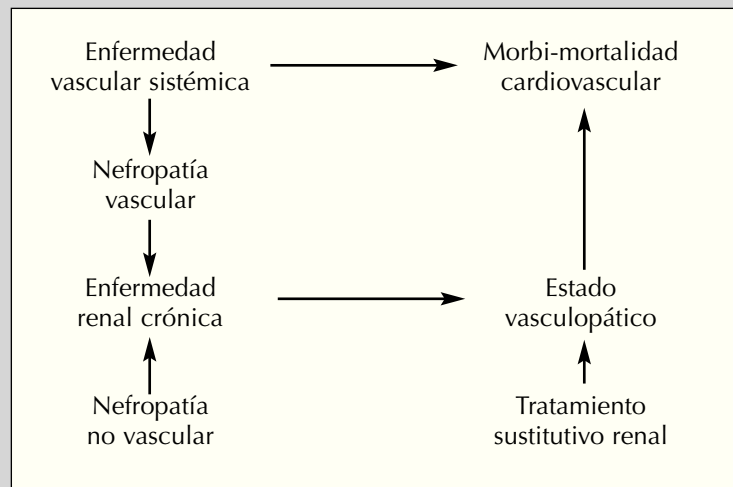


Fig. 2.—Esquema de la posible relación entre las enfermedades vasculares (principalmente hipertensión arterial y aterosclerosis) y la enfermedad renal crónica, sea o no de origen vascular.

### Bibliografía básica

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108: 2154-2169, 2003.
3. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 291: 844-850, 2004.
4. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ: Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 73-81, 2004.
5. Díez J: Nuevas reflexiones en torno a la medicina renal-vascular *Nefrología* 23: 97-102, 2003.

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre enfermedad renal y patología cardiovascular es doble: por un lado, las enfermedades del riñón contribuyen al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y, por otro lado, las enfermedades cardiovasculares facilitan la aparición y la progresión de ciertas nefropatías.

Así, mientras que determinadas alteraciones orgánicas o funcionales del riñón contribuyen al desarrollo de la HTA, ésta facilita el desarrollo de la nefrosclerosis. Por otra parte, la insuficiencia renal facilita tanto el desarrollo de la aterosclerosis, que a su vez determina la aparición de la enfermedad aterosclerótica renal, como el desarrollo de una miocardiopatía que, a través de la insuficiencia cardíaca, puede comprometer aún más la función renal.

En este capítulo se revisan los aspectos fisiopatológicos más relevantes de esas asociaciones, haciendo especial hincapié en las posibles consecuencias clínicas de los mismos.

## PAPEL DEL RIÑÓN EN LA PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Numerosas evidencias apoyan la noción de que el riñón participa críticamente en el desarrollo de la HTA a través de diversos mecanismos, tanto si existen indicios de nefropatía (es el caso de la hipertensión nefrógena), cuanto si no existen (es el caso de la hipertensión esencial) (Tabla 2)<sup>44</sup>.

El principal mecanismo presor renal está relacionado con la incapacidad del riñón para excretar cantidades adecuadas de sodio cuando la presión de perfusión renal es normal. Esta alteración se objetiva tanto en animales como en pacientes hipertensos, donde la

curva de presión-natriuresis está desplazada hacia la derecha con respecto a los controles normotensos. Por lo tanto, a la presión de perfusión normal la excreción de sodio es inferior a la ingesta, lo que genera un balance positivo de sodio que incrementa el volumen del líquido extracelular, eleva el gasto cardíaco y, consecuentemente, la PA sistémica y la presión de perfusión renal (para así aumentar la natriuresis y equilibrar el balance de sodio). Posteriormente, y por activación de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo local, se elevan las resistencias periféricas.

En el origen de la hiperreabsorción tubular de sodio que pone en marcha el proceso anterior se invocan varios tipos de mecanismos<sup>45-48</sup>: 1) Excesiva vasoconstricción de la arteriola aferente, secundaria al predominio de la acción de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II, la norepinefrina y la endotelina-1 sobre la de sustancias vasodilatadores como el óxido nítrico; 2) Disminución congénita o adquirida de la superficie de filtración glomerular, debido a la reducción del número de nefronas o a la disminución del coeficiente de filtración, que disminuye la carga filtrada de sodio; y 3) Exagerada reabsorción tubular de sodio condicionada por factores genéticos (por ejemplo, variantes genéticas que originan modificaciones en proteínas, como la aduccina  $\alpha$ , que regulan el funcionamiento de los mecanismos de transporte de sodio en las células tubulares) o por la existencia de alteraciones tubulares inducidas por células inflamatorias que infiltran el intersticio.

Estos factores serían operativos en un grupo de individuos que tras la ingesta de una cantidad elevada de sal desarrollan hipertensión, los llamados hipertensos sensibles a la sal<sup>49</sup>. En los últimos años se han acumulado evidencias clínicas y epidemiológicas que sugieren que los obesos constituyen un grupo de pacientes especialmente predispuestos a desarrollar hipertensión sensible a la sal<sup>50</sup>.

Otras evidencias sugieren que el riñón puede elevar la PA a través de mecanismos que incrementan directamente las resistencias periféricas<sup>44</sup>: activación inadecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (el riñón secreta renina en exceso para el balance de sodio), aumento del tono simpático (a partir de señales aferentes originadas en el riñón), o alteraciones de la función endotelial y de la composición de la pared arterial (relacionadas con la acumulación de ciertas sustancias tóxicas para los vasos). Estos mecanismos serían especialmente operativos cuando está comprometida la función depuradora renal y explicarían que la prevalencia de la hipertensión aumente notablemente a medida que desciende el FG (Figura 3)<sup>51</sup>.

**Tabla 2. Principales mecanismos hipertensivos de origen renal**

Excesiva reabsorción tubular de sodio
- Vasoconstricción exagerada de la arteriola aferente
- Disminución de la superficie de filtración glomerular
- Alteraciones de los mecanismos tubulares de transporte iónico
Activación renal de sistemas presores
- Secreción de renina excesiva para el balance de sodio
- Estimulación renal de la actividad simpática sistémica
Retención de sustancias nocivas para los vasos
- Di-metil-arginina asimétrica
- Productos de glicosilación avanzada

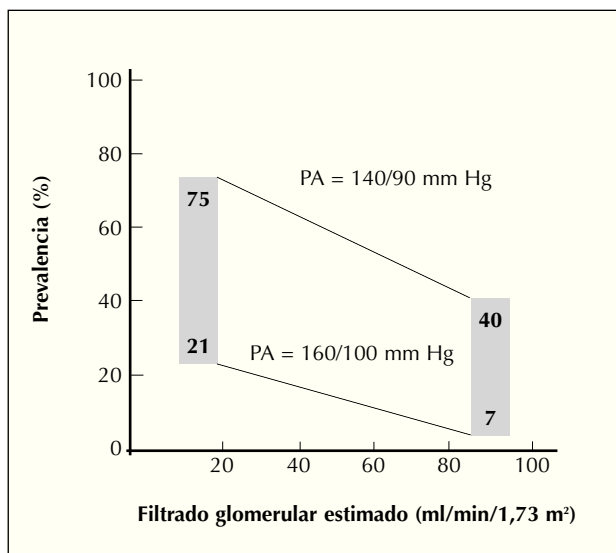


Fig. 3.—Relación entre el filtrado glomerular estimado (fórmula de Levey del estudio MDRD) y la prevalencia de hipertensión arterial tras ajustar los datos para la edad de 60 años. Estudio NHANES III. Los números situados en la parte superior e inferior de cada columna hacen referencia al porcentaje de pacientes hipertensos (o que estaban tomando tratamiento antihipertensivo) estadios I y II del JNC-7 [Adaptada de la cita 51]

### PAPEL DE LA ENFERMEDAD RENAL EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Es bien sabido que la morbimortalidad por eventos ateroscleróticos es superior en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), especialmente en los que siguen tratamiento sustitutivo renal, que en los sujetos sin compromiso de la función renal<sup>52</sup>. Más aún, estudios recientes indican que ese riesgo ya está significativamente aumentado también en las fases iniciales de una nefropatía<sup>6,53</sup>. Por ello, actualmente, la enfermedad renal es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis<sup>24</sup>.

Los mecanismos por los que una nefropatía crónica puede facilitar el desarrollo de la aterosclerosis son varios (Tabla 3)<sup>54-57</sup>: mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos como la HTA, la dislipidemia y la diabetes; elevada prevalencia de factores de riesgo emergentes como la hiperhomocisteinemia, el incremento de la lipoproteína (a) y la disminución de la apoproteína A1; generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y protrombótico; acumulación de sustancias que alteran la función endotelial (di-metil-arginina asimétrica) y la composición de la pared vascular (productos avanzados de glicosilación).

Tabla 3. Factores implicados en el desarrollo de la aterosclerosis en los pacientes con enfermedad renal crónica

- |   |
|---|
| Factores ligados a la demografía de los pacientes                                   |
| - Mayor prevalencia de hipertensión arterial  |
| - Mayor prevalencia de dislipidemia   |
| - Mayor prevalencia de diabetes mellitus  |
| Factores ligados a las alteraciones relacionadas con la insuficiencia renal         |
| - Hiperhomocisteinemia  |
| - Alteraciones lipídicas (aumento de lipoproteína a, disminución de apoproteína A1) |
| - Generación de un estado proinflamatorio, prooxidante y procoagulante              |
| - Retención de sustancias nocivas para los vasos                                    |
| - Anemia  |
| - Hiperparatiroidismo   |
| Factores ligados al tratamiento sustitutivo renal                                   |
| - Membranas de diálisis bioincompatibles  |
| - Fármacos inmunosupresores con efectos secundarios metabólicos                     |

Además, ciertos aspectos ligados a la pérdida de la función renal y a su tratamiento sustitutivo pueden afectar negativamente la evolución clínica de la enfermedad aterosclerótica en los enfermos renales (Tabla 3)<sup>56-58</sup>. Es el caso de la anemia y del hiperparatiroidismo, que agravan las consecuencias de la isquemia órgano-tisular y deterioran adicionalmente la distensibilidad arterial en los pacientes con IRC. También, el tipo de membrana o el tratamiento convectivo, que pueden influir negativamente sobre la estabilidad cardiovascular de los pacientes dializados. Asimismo, los fármacos inmunosupresores implicados en la terapéutica de los pacientes con un injerto renal puede favorecer la dislipidemia y la intolerancia hidrocarbonada.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que entre el 30% y el 40% de los pacientes con IRC presentan cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis hemodinámicamente significativas de las arterias coronarias subepicárdicas<sup>59</sup>. Los mecanismos potencialmente implicados en esta situación son dos: por una parte, las placas ateroscleróticas de los enfermos con IRC se calcifican con mayor frecuencia que las de la población general<sup>60</sup> y, además, la capa media de la pared arterial está engrosada, por acumulación de matriz extracelular (arteriosclerosis), lo que incrementa el cociente grosor de la pared/diámetro de la luz<sup>60</sup>. Dichas alteraciones aumentan la rigidez de la aorta y las grandes arterias, facilitando la elevación de la presión sistólica y la presión del pulso, lo que determina el desarrollo

de hipertrofia ventricular izquierda y un deficiente llenado coronario durante la diástole<sup>61</sup>. Este desequilibrio entre el aumento de la masa miocárdica a perfundir y la deficiente perfusión coronaria contribuye al desarrollo de la isquemia. Por otra parte, en los pacientes con IRC suelen coexistir factores como la anemia, la hipertensión sistémica, la retención hidro-salina y el hiperparatiroidismo, que facilitan aún más la hipertrofia ventricular izquierda<sup>62</sup>. Finalmente, las alteraciones bioquímicas propias de la IRC pueden producir una miopatía esquelética, que afecta especialmente al músculo cardíaco<sup>63</sup>. Esta agregación de mecanismos de daño del miocardio puede explicar la elevada incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con una nefropatía crónica e insuficiencia renal<sup>64</sup>. Es obvio que el compromiso de la hemodinámica sistémica y renal propio de la insuficiencia cardíaca contribuirá a deteriorar aún más la propia nefropatía.

## LA NEFROPATÍA DE ORIGEN HIPERTENSIVO

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la hipertensión arterial es uno de los factores principales de riesgo para el inicio y la progresión de una nefropatía crónica<sup>25</sup>. Recientemente, en un estudio poblacional se ha objetivado que el riesgo relativo de desarrollar una nefropatía crónica cuando existe hipertensión aislada es de 1,57 (IC 95%: 1,17-2,12)<sup>65</sup>. En otro estudio poblacional se ha observado que este riesgo se eleva hasta 3,95 (IC 95%: 1,43-10,9) cuando la HTA se acompaña de otras alteraciones propias del síndrome metabólico<sup>66</sup>.

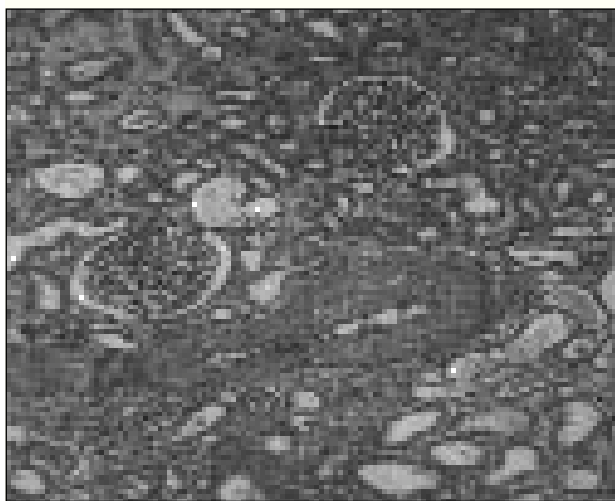


Fig. 4.—Imagen microscópica de lesiones vasculares, glomerulares y túbulo-intersticiales en un paciente con nefrosclerosis hipertensiva.

La nefropatía crónica específica de la HTA es la nefrosclerosis (Figura 4). El diagnóstico clínico de sospecha de esta nefropatía se efectúa en los pacientes hipertensos que con albuminuria/proteinuria y disminución del filtrado glomerular no presentan alteraciones sugestivas de otra nefropatía, fundamentalmente nefropatía diabética y glomerulonefritis crónica. El diagnóstico de confirmación exige la demostración en una biopsia renal de las lesiones propias de la nefrosclerosis hipertensiva: arteriosclerosis de las arterias interlobulares y la arteriola aferente y/o arteriolosclerosis hialina de la arteriola aferente, engrosamiento de la membrana basal, glomerulosclerosis global y fibrosis intersticial<sup>67,68</sup>. La escasa realización de biopsias renales en los pacientes hipertensos hace que no existan datos actuales fiables sobre la prevalencia de esta nefropatía.

En el desarrollo de la nefrosclerosis hipertensiva intervienen tres tipos de factores: la respuesta anómala de los vasos glomerulares a la hipertensión, la susceptibilidad genética y racial y los factores ambientales. En la mayoría de las nefronas, la hipertensión incrementa el flujo sanguíneo en la arteriola aferente<sup>69</sup>. A corto plazo, ello provoca una respuesta contráctil miogénica (amplificada por la activación del balance glomérulo-tubular desde la mácula densa) y, a largo plazo, una hiperplasia miointimal que reducen excesivamente el calibre de la luz arteriolar, lo que genera una situación de isquemia glomerular. En otras nefronas se produce una respuesta insuficiente o nula al incremento del flujo sanguíneo, lo que da lugar al aumento excesivo de la presión intraglomerular y a la filtración de proteínas que al reabsorberse dan lugar a alteraciones tubulares. En los glomérulos cuya hemodinámica está alterada, tanto por isquemia como por hipertensión intraglomerular, se activan factores humorales (por ejemplo, la angiotensina II y el factor de crecimiento transformante  $\beta$ ) que alteran el metabolismo de la matriz extracelular y facilitan la esclerosis<sup>70-72</sup>. Las alteraciones tubulares secundarias a las proteínas reabsorbidas desencadenan una reacción inflamatoria y fibrótica intersticial, mediada por factores humorales, donde además de los ya mencionados destacan la endotelina-1, la aldosterona y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas<sup>70-72</sup>.

El concepto de susceptibilidad genética para el desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva sugiere que la respuesta anómala de la arteriola aferente a la hipertensión estaría genéticamente determinada<sup>73</sup>. Esta posibilidad se ve apoyada por la identificación experimental en la rata de la región cromosómica donde residiría esa susceptibilidad<sup>74</sup>, así como la observación clínica de que esta nefropatía presenta agregación

familiar<sup>75-76</sup>. Por otra parte, se sabe que las personas de raza negra están más expuestas al desarrollo de nefrosclerosis hipertensiva que las de raza blanca, independientemente de cuál sea la duración y la severidad de la hipertensión<sup>77</sup>. Finalmente, se ha propuesto que ciertos factores ambientales (ingesta exagerada de sal, consumo crónico de anti-inflamatorios no esteroideos, intoxicación por plomo) también pueden facilitar las alteraciones de la hemodinámica glomerular en los hipertensos que desarrollan nefrosclerosis<sup>67,78</sup>.

Dos estudios recientes efectuados en sujetos no diabéticos han propiciado el surgimiento de la hipótesis de que la resistencia a la insulina desempeña un papel crítico en el desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes con nefrosclerosis hipertensiva<sup>79</sup>. Por un lado, Andronico y cols.<sup>80</sup> han demostrado que el descenso progresivo del FG en la hipertensión está ligado a la resistencia a la insulina. Por otro lado, el análisis de los datos del NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) revela que existe una asociación positiva y altamente significativa de la resistencia a la insulina y el riesgo de insuficiencia renal crónica en los hipertensos<sup>81</sup>. Esta asociación es independiente de la edad, el sexo, la raza y otros factores de riesgo como la PA, la obesidad, el colesterol y el tabaco.

### LAS NEFROPATÍAS SECUNDARIAS A LA ATROSCLEROSIS

La relación etiológica de la aterosclerosis con las nefropatías es doble: de un lado, la aterosclerosis se desarrolla en un contexto hemodinámico y metabólico que *per se* puede favorecer el desarrollo de una nefropatía y, por otro lado, ciertas lesiones ateroscleróticas localizadas en el sistema arterial renal causan nefropatías específicas.

En un reciente estudio poblacional efectuado en una gran muestra de sujetos, que inicialmente no presentaban signos sugestivos de nefropatía, se comprobó que los factores de riesgo de aterosclerosis predecían el desarrollo de una nefropatía (Figura 5)<sup>65</sup>. La interacción se comprobó no sólo para la hipertensión y la diabetes, como cabía esperar, sino también para la dislipidemia (tanto aumento de LDL-colesterol, como disminución de HDL-colesterol), el tabaquismo y la obesidad. De igual forma, se ha documentado que el síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente y potente para el desarrollo de nefropatía, existiendo una relación gradual entre el número de componentes del síndrome y el riesgo de nefropatía<sup>66</sup>.

La enfermedad aterosclerótica de las arterias renales tiene tres formas de presentación<sup>82</sup>: la estenosis asinto-

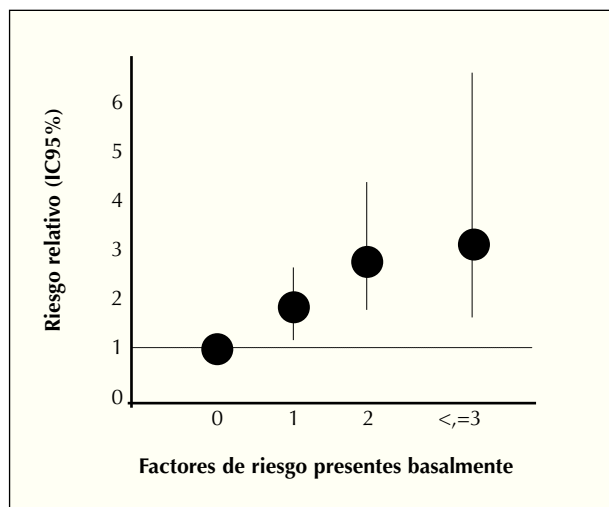


Fig. 5.—Relación entre el número de factores de riesgo (hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, obesidad) presentes basalmente y el riesgo de desarrollar una nefropatía a largo plazo (12 años de seguimiento promedio) tras ajustar los datos para la edad y el sexo. [Adaptada de referencia 65].

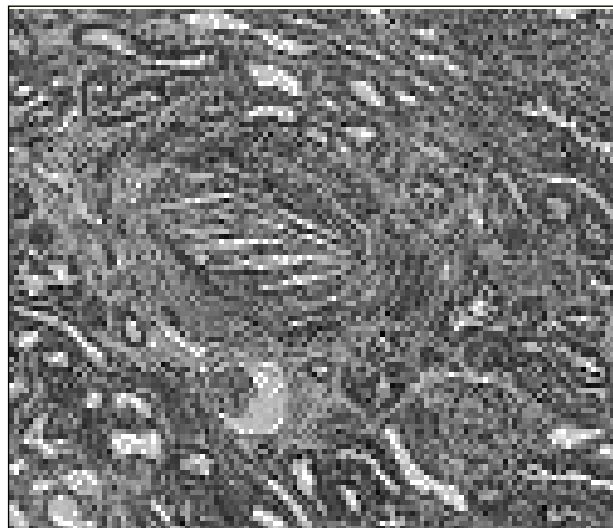
mática de la arteria renal, la HTA vásculo-renal y la nefropatía isquémica. La prevalencia de esta enfermedad en la población general es desconocida, pues aún no se dispone de un procedimiento diagnóstico sencillo y fiable para su diagnóstico a gran escala<sup>83</sup>. La HTA vásculo-renal se produce porque la disminución del flujo sanguíneo renal estimula la síntesis de renina en los riñones afectados, con la subsiguiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>84</sup>. La nefropatía isquémica se desarrolla cuando el flujo sanguíneo renal está tan gravemente comprometido por estenosis de las dos arterias renales en sujetos con dos riñones o de la arteria renal en sujetos con un único riñón, que disminuye la masa nefronal y se compromete la función renal<sup>85</sup>. Esta nefropatía es responsable de un elevado porcentaje de los casos de IRC en los sujetos ancianos o con aterosclerosis clínicamente manifiesta en otras localizaciones<sup>86</sup>. Además, hallazgos de diversos estudios han puesto de manifiesto que la presencia de nefropatía isquémica es un importante factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en esta población<sup>87</sup>.

Finalmente, en los ancianos con aterosclerosis, y generalmente tras la realización de cirugía aórtica o arteriografía coronaria o renal, se puede producir una diseminación intravascular de microémbolos de colesterol, con el desarrollo de una reacción proliferativa de las células de la pared que acaba con la oclusión de la luz de los pequeños vasos renales (150 a 200 micras de diámetro), dando lugar a la enferme-

dad ateroembólica renal (Figura 6)<sup>88</sup>. La isquemia intrarenal resultante cursa con la inducción/agravamiento de hipertensión y el desarrollo/aceleración de insuficiencia renal. Con cierta frecuencia la enfermedad aterosclerótica arterial renal, fundamentalmente en su variante de nefropatía isquémica, y la enfermedad ateroembólica renal coinciden; para tales casos se ha propuesto la denominación diagnóstica de nefropatía aterosclerótica<sup>89</sup>.

### CONCLUSIONES

De los párrafos precedentes se desprende que las interrelaciones fisiopatológicas entre el riñón y el sistema cardiovascular tienden a crear círculos viciosos que agravan/perpetúan la nefropatía y la enfermedad cardiovascular cuando coinciden y que, consecuentemente, empeoran el pronóstico global del paciente. Por todo ello, la actitud clínica más razonable debe ser la de instaurar las medidas terapéuticas adecuadas, tan agresivas como sea necesario, para impedir esas interrelaciones, lo que dará lugar a una mejor protección renal y a una menor morbi-mortalidad cardiovascular del paciente. Actualmente, hay varios estudios clínicos en marcha destinados a evaluar si ese planteamiento teórico se traduce en beneficios clínicos significati-



*Fig. 6.—Imagen microscópica de un riñón con cristales de colesterol ocluyendo la luz de una arteria arcuata en un paciente con enfermedad renal ateroembólica.*

vos<sup>90</sup>. Mientras llegan los resultados de dichos estudios parece obligado que el nefrólogo preste una atención diagnóstica y terapéutica especial a la patología cardiovascular de sus pacientes.